

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N° 158

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Raymond, Georges Van CAUWENBERGHE

Né le 5 juin 1897, à Neuilly-sur-Seine.

Présentée et soutenue publiquement le ... 23 JUIN 1943 ... 19 .

MALADIE D'ADDISON

ET

GLUTATHIONÉMIE

Président : M. Léon BINET, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1943

W. H. R. L. L.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : Van CAUWENBERGHE.

Prénoms : Raymond, Georges.

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

Van CAUWENBERGHE (Georges, Raymond).— Maladie d'Addison et Glutathionémie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 52 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

Van CAUWENBERGHE (Georges, Raymond).— Maladie d'Addison et Glutathionémie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 52 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

Van CAUWENBERGHE (Georges, Raymond).— Maladie d'Addison et Glutathionémie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 52 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

Van CAUWENBERGHE (Georges, Raymond).— Maladie d'Addison et Glutathionémie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 52 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Raymond, Georges Van CAUWENBERGHE.

Né le 5 juin 1897, à Neuilly-sur-Seine.

Présentée et soutenue publiquement le 19

MALADIE D'ADDISON
ET
GLUTATHIONÉMIE

Président : M. Léon BINET, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LIAN.
Pathologie expérimentale comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
	BROCQ.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	DOGNON.
	HAZARD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.

113816

MAR 10 1949

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.	DE GENNES	Pathologie	médicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.	JOANNON	Hygiène	
BESANÇON Justin.	Hydrologie.		LACOMME	Obstétrique.	
BONNET	Bactériologie		LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BOULIN	Pathologie	médicale.	LAVIER	Parasitologie.	
BROUET	Pathologie	médicale.	LELONG	Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.		LEMAIRE	Pathologie	expérimentale.
CACHERA	Pathologie	médicale.	LENEGRE	Pharmacologie.	
CORDIER	Anatomie.		Mlle J. LEVY	Pathologie	médicale.
COSTE	Pathologie	médicogicale.	MARCHAL	Pathologie	chirurgicale.
JOUVELAIRE (Roger)	Urologie.		MENEGAUX	Pathologie	médicale.
DELARUE	Anatomie	pathologique.	MOLLARET	Pathologie	médicale.
DELAY	Pathologie	médicale.	MOUQUIN	Pathologie	chirurgicale.
DESGREZ (H.)	Physique.		PATEL	Ophthalmologie.	
DESOILLE	— Médecine légale.		RENARD	Physiologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		RENARD	Pathologie	chirurgicale.
DOGNON	Physique.		RICHET		
FEVRE	Pathologie	chirurgicale.	SICARD	Pathologie	médicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.	SOULIE	Obstétrique.	
GALLIARD	Parasitologie.		SUREAU	Pathologie	médicale.
GARCIN	Pathologie	médicale.	TURPIN	Pathologie	chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie	pathologique.	WILMOTH	Pathologie	médicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
AIGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie Pathologique.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.	LE LORIER	— Obstétrique.
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
HEUTE-BOYER	Pathologie chirurgicale.	PIEDELIEVRE ...	Médecine légale.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
LAROCHE Guy		de GAUDART	
MOREAU		d'ALLAINES .	
SEZARY		MOULONGUET	
		MOURE	

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
N...	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MA FILLE

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

Professeur de Physiologie

Assesseur du Doyen de la Faculté

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Institut

Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL CONTE

Médecin assistant de l'Hôpital Necker

*Qui a bien voulu nous conseiller.
En témoignage de vive gratitude.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. le PROFESSEUR RATHERY (in memoriam),

PROFESSEUR CUNEO,

PROFESSEUR R. MONOD.

PROFESSEUR BAUDUIN,

— NOBECOURT,

— GUILLAIN,

— JEANNIN,

— F. LEMAITRE,

— VELTER,

— FEY,

— LAIGNEL-LAVASTINE,

— LEMIÈRE,

— GOUGEROT.

DOCTEUR HENRI MARION.

INTRODUCTION

La maladie d'Addison a fait l'objet d'un nombre considérable d'études et de travaux depuis qu'en 1855 Thomas ADDISON, médecin du Saint-James Hospital de Londres, décrivit une affection à laquelle il donna le nom de « maladie bronzée » caractérisée par le syndrome suivant :

une asthénie,
des troubles cardio-vasculaires,
des troubles digestifs,
une pigmentation brune particulière des téguments et des muqueuses.

L'auteur ajoutait avoir constaté l'existence d'une tuberculose bilatérale des capsules surrénales.

En 1856, BROWN-SÉQUARD (29) pratiquant l'ablation totale des surrénales chez un animal constata « la paralysie et les convulsions, l'asthénie musculaire progressive, l'accélération et l'affaiblissement du pouls et, enfin, la mort », démontrant ainsi que les glandes surrénales régissent le tonus musculaire, le tonus vasculaire, et qu'elles sont indispensables à la vie.

En 1894, J.-P. LANGLOIS constata que l'ablation des capsules surrénales « entraîne une asthénie progressive et que les accidents se produisent d'autant plus rapidement que l'on fait travailler les muscles d'une façon plus active ». Il admettait ainsi que les surrénales détruisaient les produits (dits curarisants) engendrés par l'activité du muscle.

En 1923, HOUSSAY, de Buenos-Aires, et LEWIS provoquèrent la mort du chien par la destruction du cortex : ainsi était mise en évidence l'importance capitale de cette partie de la glande.

En 1930, SWINGLE et PFIFFNER (60) préparèrent un extrait cortical concentré très actif.

En 1936, KENDALL, MASON et MYERS (47) isolèrent des extraits corticaux un composé, de structure stéroïde, la « Cortine », substance E. de KENDALL.

En 1937, T. REICHSTEIN et Marg. STEIGER (56, 57, 59) procédèrent, chez le chien surrénalectomisé, à des implantations sous-cutanées d'acétate de désoxycorticostérone, suivis par HENI (40), puis BILLMANN et GRATHWOHL (8) en Allemagne.

Depuis THORN et FIROR (63) appliquèrent cette méthode à l'homme. Ils furent suivis par LAMBERT en Belgique (49), L. DE GENNES, D. MAHOUDAU et M. LAUDAT (36), les premiers en France, puis BARIÉTY, HANAUT, LEGER, BRICAIRE et GOUGEROT (28), LœPER, SIGUIER et BOULENGER (50), en France également.

Le Professeur LÉON BINET a bien voulu nous permettre de suivre, dans son service, un cas de Maladie d'Addison, traitée par implantation. Ce dont nous le remercions infiniment.

Le traitement, auquel a été soumise Mme D..., outre certains points (échanges gazeux respiratoires, syndrome d'hypercortinémie) qui seront soulignés plus loin, a donné la possibilité d'étudier, de façon très précise, sur une période de plusieurs mois, les variations de la glutathionémie, en ce qui touche plus particulièrement le glutathion réduit. En raison des résultats obtenus, une revue des travaux effectués sur ce corps semblait devoir présenter un intérêt en ce qu'elle pouvait apporter quelques données sur le rôle joué par le glutathion (sous sa forme réduite) et justifier de l'utilité de sa recherche et de son dosage. La présente thèse comporte donc :

- 1° L'observation de Mme D...;
 - 2° Quelques remarques au sujet :
 - a) du syndrome d'hypercortinémie présenté,
 - b) des troubles touchant les échanges gazeux respiratoires;
 - 3° Certaines précisions quant aux variations du taux du glutathion sanguin;
 - 4° L'étude des faits vérifiés et acquis concernant le glutathion;
 - 5° Conclusions.
-

OBSERVATION DE Mme D...

Mme D..., âgée de 41 ans, employée de banque, entre dans le service le 1^{er} avril 1942 pour douleurs lombaires et très grande asthénie.

Les douleurs remontent à 2 ou 3 ans, surtout ressenties après un effort physique. En outre, depuis environ 6 mois elle éprouve plus particulièrement une très grande lassitude, une sensation très accusée d'épuisement, au point que tout travail manuel ou intellectuel lui devient pénible en raison de l'effort qu'elle doit s'imposer pour l'accomplir.

Mme D... a constaté, depuis quelque temps, que ses lèvres, puis sa langue et ses téguments ont pris une teinte foncée, se sont pigmentés. En même temps ont fait leur apparition des troubles gastro-intestinaux : anorexie, nausées provoquées par la vue ou l'odeur des aliments, puis vomissements, enfin diarrhée. Cette dernière a, depuis peu, fait place à une constipation opiniâtre, ne cédant qu'aux lavements. Le tout entraînant un état de dépression profonde aggravé par de fréquentes insomnies.

La constatation d'une perte de poids de 10 kgs la décide à venir consulter et sur les instances de M. le Professeur BINET, à se faire hospitaliser.

L'interrogatoire ne permet de relever dans ses antécédents que l'existence des maladies infantiles bénignes et une grippe avec troubles gastro-intestinaux importants, remontant à 10 ans.

A l'examen, l'attention est immédiatement attirée par la pigmentation des téguments, pigmentation prédominant aux régions découvertes : face, cou, dos des mains, à la face dorsale des doigts. On relève l'existence de taches foncées aux points de pression : sur les bords de la langue, sur la muqueuse jugulaire, sur toute la

face interne des gencives en regard des molaires et des canines, sur le voile du palais; la lèvre inférieure est brun cuivré.

Par contre aucune pigmentation des aisselles, ni de la ligne blanche.

Mme D... se plaint de douleurs vives aux cuisses, aux épaules, aux lombes et aux articulations, d'une lassitude extrême et l'interrogatoire la fatigue visiblement.

A l'auscultation :

Les bruits du cœur sont sourds et il existe une tachycardie.

Rien de particulier touchant l'appareil pulmonaire.

La T. A. est à 9-5.

La température à 37,4.

Les réflexes tendineux sont normaux de même que les réflexes cutanés.

Pas de signe d'A. R.

La force musculaire est très diminuée.

La fatigabilité musculaire extrême.

L'examen des urines ne permet de déceler ni sucre ni albumine.

Le poids est de 49 kg. 500.

En présence de :

la pigmentation,

l'asthénie,

l'hypotension,

l'amaigrissement,

et des troubles gastro-intestinaux et des douleurs lombaires,

le diagnostic de Maladie d'Addison est posé et la mise en observation est décidée.

Des examens de laboratoire sont pratiqués le 4 avril 1942, qui fournissent les renseignements suivants :

Chlore globulaire	1,95
Chlore plasmatique	3,62
Rapport erythroplasmatique	0,54

Cholestérol	1,50
Glycémie	0,82
Urée	0,45
Protides	76,8
Sérine	32,5
Rapport ————— = 0,78 inversé.	
Globuline	41,6

Cette période de mise en observation s'étendra jusqu'au 15 avril. Elle permet de vérifier l'existence des troubles gastro-intestinaux signalés à l'entrée, nausées, vomissements, mais peu nombreux, constipation. Bientôt d'ailleurs ces troubles deviennent plus importants, l'asthénie de plus en plus profonde, les vomissements de plus en plus fréquents. Le poids, de 49 kg. 500, s'abaisse jusqu'à 46 kgs. Le 15 avril la malade tombe dans un état subcomateux avec tension imprenable.

Examens :

Urée	1,06
Potassium	0,14
Sodium	2,47

Glutathion réduit 9,99 (mmgr. pour 100 gr. de sang).

Glutathion total 39,90.

Num. glob. G.R. 4.395.000.

Glutathion total (G.T.)

Rapport ————— = 0,81.

Globules rouges (G.R.)

Quotient respiratoire (QR) 0,63.

Métabolisme de Base (MB) — 7 %.

Dépense de fond 1.185 calories.

Un traitement hormonal est immédiatement institué avec le Syncortyl (acétate de désoxycorticostérone) en injections: 10 mmg. le 16, 30 mmg les 17 et 18, 40 mmg le 19 en deux fois, en même temps qu'on administre chaque jour 500 cm³ de sérum physiologique en goutte à goutte rectal.

Le 22 avril, examen :

Glutathion réduit 11,03.

Glutathion total 28,63.

T. A. 10-6.

Le 27 avril, l'état général de Mme D... est très amélioré. Les vomissements ont disparu, de même que les douleurs abdominales. Toutefois, des douleurs persistent dans la région antérieure du thorax. Pas d'anorexie mais toujours grande asthénie. La malade peut faire quelques pas dans la salle.

Examens le 28 avril :

Chlore plasmatique	3,05	} abaissés
Chlore globulaire	1,77	
Rapport erythroplasmatic	0,58	
Glycémie	0,87	
Glutathion réduit	18,73	abaissé
Urée	0,26	augmenté
Glutathion total	42,44	
Globules rouges	4.210.000	

GT 42,44

Rapport — = — = 1

GR 42,10

La pigmentation des téguments est sensiblement atténuée, mais celle des muqueuses n'a pas bougé. Le poids, qui avait baissé de 49 kg. 500 à 46 kg. est remonté à 53 kg. 500.

Examens le 1^{er} mai :

Glycémie	0,71
Urée	0,25
Glutathion réduit	17,8
Glutathion total	24,56
Globules rouges	4.050.000

GT

Rapport — = — = 0,606

GR

Quotient respiratoire	0,79	} normaux
Métabolisme de Base	35	
Dépense de fond 1.275 calories		

T. A. 13,5-10.

La malade qui recevait quotidiennement 40 mmg de Syncortyl en 2 injections, un goutte à goutte rectal de 500 cm³ de sérum physiologique, présente dans les premiers jours de mai une dyspnée nocturne, avec sensation d'étouffements. On constate une matité des bases en rapport avec un œdème pleuro-pulmonaire; en même temps qu'une gêne de la parole par œdème laryngé et un léger œdème malléolaire. T. A. à 16-10.

Mise au régime déchloruré (avec 150 gr. de pain ordinaire salé). Diminution de la dose quotidienne de Syncortyl à 30 mmg, puis à 20 mmg.

Le 8 mai, la T. A. est à 14-9.

Les œdèmes ont fondu,

Les bases respirent bien, mais sont encore légèrement mates.

Mme D... se plaint de courbatures ressenties seulement la nuit et après la marche ou après quelques instants de station debout.

Le 9 mai :

T. A. 13-9.

Poids 48 kgs.

Le 15 mai :

Glutathion réduit 21,88 (augmenté).

Glutathion total 39,13.

Le 19 mai :

Glutathion réduit 31,15 (augmenté).

Glutathion total 39,13.

Le 25 mai :

Cuti-réaction positive.

Quotient respiratoire 0,81.

Métabolisme de Base 36,5.

Le 6 juin :

Dépense de fond 1.285 calories.

En juin la dose de Syncortyl est ramenée à 20 et 10 mmg alternés quotidiennement, puis à 10 mmg par jour, avec un régime alimentaire comprenant 8 à 10 gr. de sel dans les 24 heures, mais sans aucune addition supplémentaire de chlorure de sodium.

La pigmentation s'efface peu à peu sur la muqueuse buccale, la face et le cou, mais persiste sur le dos des mains.

Le 25 juin :

Chl. glob. 1,88.

Chl. plasm. 3,51.

Rapport 0,53.

A partir du 25 juin, le poids ayant tendance à descendre, la dose de Syncortyl étant maintenue, on ajoute 2 gr. de sel au régime puis 4, puis 6. Le poids remonte et on ne pratique plus qu'une injection de Syncortyl de 10 mmg quotidiennement.

Le 30 juin :

Glutathion réduit 15,5.

Glutathion total 21,7.

Le poids à ce moment semble stabilisé ainsi que la T. A. L'état de Mme D... est excellent.

Le 4 juillet :

Chl. glob. 1,77.

Chl. plasm. 3,83 (augmenté).

Rapport 0,46 (diminué).

Le 7 juillet :

Glutathion réduit 29,93 (augmenté).

Glutathion total 34,12.

Le 21 juillet :

Glutathion réduit 34,58 (augmenté).

Pas de glutathion oxydé.

L'implantation sous-cutanée est décidée et effectuée le 24 juillet par le Docteur Jean CAUCHOIX, dans le service du Professeur Jean QUÉNU, qui implante sous la peau du dos 12 comprimés de

125 mmg, soit 1.500 mg de Syncortyl (1), en même temps qu'on interrompt les injections. (La technique employée est celle indiquée par Yves STÉPHAN dans sa thèse) (61).

A la suite de cette implantation, la T. A. s'élève; elle est le 28 juillet à 16-11.

Ce même jour :

Glutathion réduit 35.

Glutathion total 35.

Le 1^{er} août, T. A. 17-11. On diminue la dose de sel de 6 gr., à 3 gr., puis à 0 pour revenir à 3 gr. le 4 août; la tension artérielle bouge peu. Mme D... quitte le service le 8 août 1942.

Poids 50 kgs 450.

T. A. 16-12.

Revue le 7 septembre. Mme D... se plaint seulement d'une fatigue à l'effort avec essoufflement, la forçant à s'arrêter après une marche de quelques centaines de mètres. Signale un léger œdème malléolaire le soir, et des douleurs articulaires aux genoux, aux chevilles, sans modification apparente de l'article.

Sa tension s'élève au moindre effort à 18,5-13, s'abaisse, avec le repos au lit et le régime déchloruré, à 12-8, après quelques jours.

Poids : oscille entre 50, 51 kgs et 49 kgs.

Pigmentation toujours sensiblement la même.

Règles normales et venues à leur date depuis juillet.

De temps en temps un peu de pesanteur aux repas. Pas de constipation.

Régime prescrit : 3 gr. de sel, mais pain ordinaire.

Le 5 octobre : Aucune modification touchant l'état général.

L'essoufflement existe toujours mais léger (montée des escaliers), de même les douleurs articulaires.

Règles normales (durée 3 jours).

(1) La quantité de produit nécessaire a été fournie gracieusement par les Laboratoires Roussel.

Pigmentation toujours la même.

Examens (du 6 au 13 octobre) :

Cholestérol	4,77
Urée	1,09
Protides	71,6
Sérine	49,8
—————	— = 272
Globuline	21,8
Potassium	0,20
Sodium	4,35
Glutathion Réduit	25,14
Glutathion Total	25,93
Globules rouges	3.710.000
GT	
—————	0,69
GR	
Quotient respiratoire	0,78
	(légèrement abaissé)
Métabolisme de base	40,5
	(augmenté + 12 %)
Dépense de fond	1.440
	(augmentée)

Le 10 octobre, un électrocardiogramme montre par rapport à celui pratiqué au début du traitement hormonal :

Un fort voltage, notamment de l'onde principale R.

En 3^e dérivation : une inflexion vers le bas de l'onde R avec inversion de T et tendance à la prépondérance gauche.

Un dosage hormonal est pratiqué par le Professeur A. GIROUD.

Dosage de la fonction corticale² : 75 unités.

Dosage de l'acide ascorbique : 15 mmg.

(Le dosage de la fonction corticale donne :

chez l'addisonien non traité : 15 unités; •

chez l'individu normal : 40 unités).

Dans le dos, à 1 et 2 cm. en^o bas et à droite de la cicatrice opératoire, on sent deux petits noyaux correspondant à des pastilles non encore résorbées, mais de grosseur régulièrement décroissante comme l'a noté la malade.

Le 28 octobre. Etat général bon.

T. A. 16-11.

Léger œdème des pieds.

Augmentation de poids de 49 kgs 450 à 51 kgs.

Pigmentation légèrement diminuée, surtout à la face.

Mme D... a repris son travail.

Régime prescrit : Réduction du sel au seul sel du pain.

15 novembre, examens :

T. A. : 14 1/2-10.

Poids : 50 kgs.

Chl. glob. : 2,43.

Chl. plasm. : 3,90.

Rapport : 0,62.

Cholestérol : 2,35.

Glycémie : 0,77.

Urée : 0,37.

Potassium : 0,21.

Sodium : 4,38.

Glutathion Réduit : 7,52.

Glutathion Total : 27,01.

Le 25 novembre :

T. A. : 17-12.

Poids : 51 kgs 350.

Léger œdème du M. inf. gauche.

Glutathion Réduit : 18,90.

Glutathion Total : 27,01.

Le 9 décembre :

T. A. : 18,5-13.

Poids : 50 kgs 280.

Bon état.

Diminution sensible de la pigmentation de la muqueuse
buccale.

Le 5 janvier 1943 :

Quotient respiratoire : 0,87 (augmenté).

Mét. Basal : 36 (normal).

Dépense de fonds : 1.280 (normale).

Poids : 50 kgs 250.

Le 25 janvier :

Potassium : 0,209,

Sodium : 4,65.

Mme D... travaille. Une angine a été bien supportée.

Le 17 février :

Poids : 51 kgs 100.

Bien par ailleurs.

Le 10 mars :

Poids : 49 kgs 800.

Bon état général.

Le 12 mars :

Chl. glob. : 2,17.

Chl. plasm. : 3,65.

Rapport : 0,59.

Cholestérol : 1,50.

Potassium : 0,209.

Sodium : 4,14.

Le 14 avril :

Poids : 50 kgs 200.

T. A. : 17 1/2-11.

En reprenant son observation nous constatons que Mme D... est atteinte d'une Maladie d'Addison dont elle présentait, à son entrée dans le service, les signes cliniques cardinaux :

Asthénie,

Pigmentation,

Hypotension artérielle,

Troubles digestifs et douleurs abdominales.

L'étude des signes biologiques montre, par rapport au sujet normal, des modifications :

de la chlorémie,

de la natrémie,

de l'azotémie,

de la glycémie,

de la glutathionémie,

des échanges gazeux respiratoires.

Le traitement institué a eu un effet remarquable sur l'état de Mme D..., dont l'asthénie, l'hypotension, les troubles digestifs et les douleurs abdominales ont disparu mais dont la pigmentation n'a que partiellement régressé. Mais cette observation présente quelques particularités. Ce sont :

a) L'apparition au cours du traitement d'un véritable syndrome d'hypercortinémie avec inversion des signes humoraux (Tabl. I);

b) Les troubles touchant les échanges gazeux respiratoires (Tabl. II);

c) Les variations du glutathion sanguin (Tabl. III et IV),

qui nécessitent d'être étudiés plus particulièrement.

A. — SYNDROME D'HYPERCORTINÉMIE.

Après 15 jours de traitement alors que la dose quotidienne de Syncortyl était de 40 mmg, le régime alimentaire comportant une dose de 6 gr. de sel, Mme D... voyait son poids s'élever de 7 kg 500 sur celui de son entrée dans le service; sa tension artérielle atteindre 15-10. De plus une dyspnée légère, une submatité des bases et un œdème du larynx et des membres inférieurs ne laissaient aucun doute sur la nature des troubles présentés.

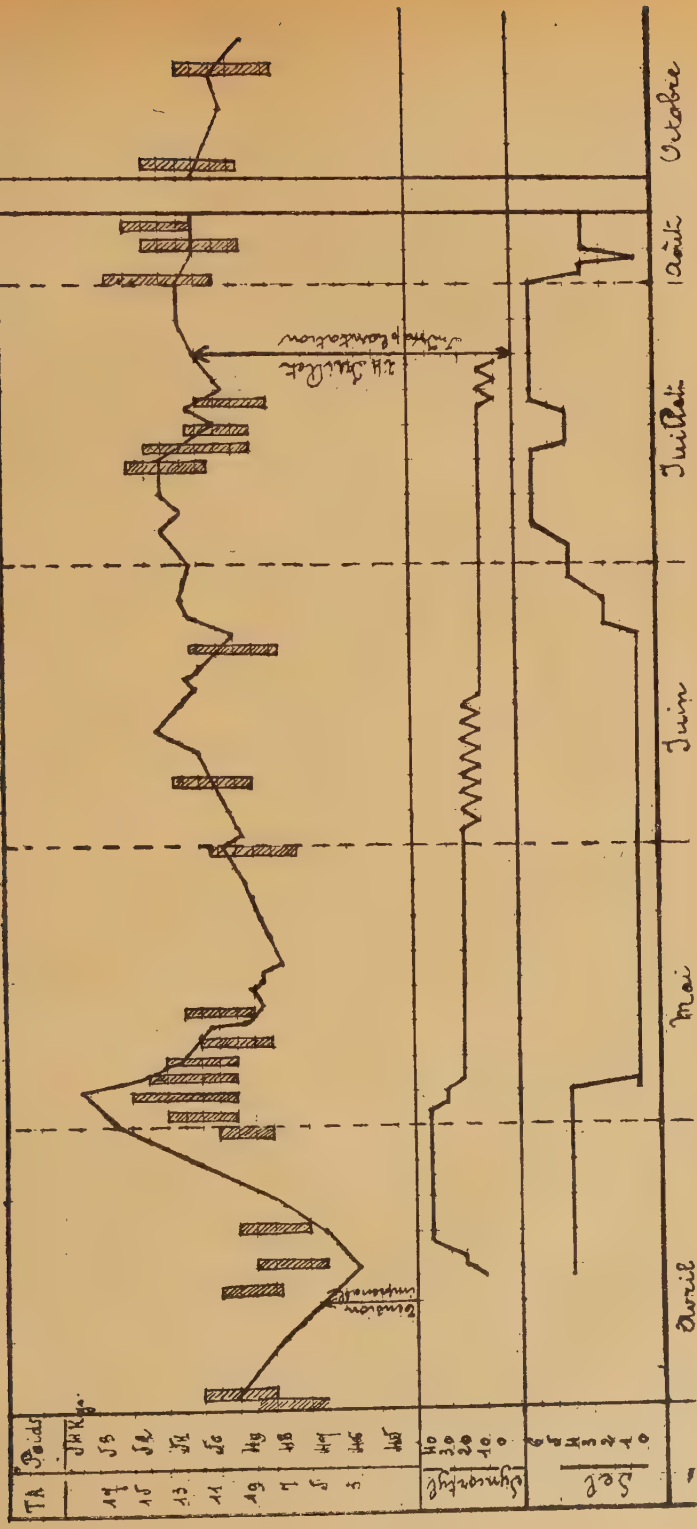
Grâce à une diminution de la dose de Syncortyl, ramenée à 20 mmg., et à la mise au régime déchloruré strict cette poussée fut rapidement jugulée.

Cet incident permettait, avant de procéder à une implantation massive, de déterminer de façon aussi approchée que possible la dose nécessaire et tolérée du produit, tout en conservant à Mme D... un régime alimentaire comportant une dose de sel suffisante comme marge de sécurité.

Après implantation (la dose de produit implantée a été de 1.500 mmg. en 12 comprimés de 125 mmg. l'un) les mêmes faits se reproduisirent : dyspnée, œdèmes, hypertension. Il suffit de diminuer la dose de sel pour enrayer cette nouvelle poussée.

Néanmoins l'hypertension a persisté, modérée d'ailleurs, portant à la fois sur la maxima et la minima; avec tendance électrocardiographique à la prépondérance gauche. La tension s'élève au moindre effort et s'abaisse à 12-5 par le repos au lit et le régime déchloruré strict.

Ces faits ont déjà été signalés par FERREBEE (34-35) en ce qui concerne les œdèmes, également par THORN et FIROR, qui soulignèrent la nécessité de modifier les quantités administrées ou même de supprimer totale-



October

September

August

July

June

May

24.4.1904
Precipitation

Temperature

TA Paads

30 25 20 15 10 5 0

14 15 16 17 18 19 20

21 22 23 24 25 26 27

28 29 30 31 1 2 3

4 5 6 7 8 9 10

11 12 13 14 15 16 17

18 19 20 21 22 23 24

25 26 27 28 29 30 31

1 2 3 4 5 6 7

8 9 10 11 12 13 14

15 16 17 18 19 20 21

22 23 24 25 26 27 28

29 30 31 1 2 3 4

5 6 7 8 9 10 11

12 13 14 15 16 17 18

19 20 21 22 23 24 25

26 27 28 29 30 31 1

2 3 4 5 6 7 8

9 10 11 12 13 14 15

16 17 18 19 20 21 22

23 24 25 26 27 28 29

30 31 1 2 3 4 5

6 7 8 9 10 11 12

13 14 15 16 17 18 19

20 21 22 23 24 25 26

27 28 29 30 31 1 2

Scale

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

RESULTATS DE L'ETUDE DU CHIMISME HUMORAL

	4 Avril	15 Avril	28 Avril	1 Mai	25 Juin	4 Juillet	6 au 13 Octobre	15 Novemb.	25 Janvier	12 Mars
Chl. glob.	1.80 à 1.90									
Chl. Plasm.	3.58 à 3.70		1.77		1.88	1.77		2.43		2.17
Chl. Gl _v			3.05		3.51	3.83		3.90		3.65
Rap. ———										
Chl. Pl	0.48 à 0.51		0.58		0.53	0.46		0.62		0.59
Cholesterol	1.50 à 1.80									
Glucose	1 à 1.20						4.77	2.35		1.50
Urée	0.22 à 0.30		0.87	0.71			1.09	0.77		
Protides	74 à 80		0.26	0.25			71.6	0.37		
Serine							49.80			
Globul.							21.80			
S										
G	1.50						2.72			
Potassium	0.17 à 0.20	0.14					0.20	0.21	0.209	0.209
Sodium	3.30 à 3.45	2.47					4.35	4.38	4.65	4.14
Calcium	0.09 à 0.105						0.072			

ment le sel; par DONZELOT, L. Justin BESANÇON, R. CACHERA et P. BARBIER (33), qui ont attiré l'attention sur la gravité possible de ces accidents, non pas toujours liés à l'ingestion de sel, mais ainsi que l'étude de R. CACHERA et P. BARBIER (30-31) tend à le montrer, plutôt dépendant directement du traitement hormonal, qui préside aux mouvements de l'eau.

L. DE GENNES, D. MAHOUEAU et M. LAUDAT (36-37), dans leur rapport à la Société Médicale des Hôpitaux des 7 et 8 novembre 1941 sur l'étude de 14 cas de maladie d'Addison, s'expriment ainsi :

« Il paraît donc bien que l'hormone cortico-surrénale, à laquelle les Américains avaient donné le nom de « water and salt hormone » préside essentiellement aux mouvements de l'eau dans la maladie d'Addison et assure la réhydratation du plasma et des tissus.

« On conçoit dès lors que l'excès de son emploi puisse expliquer les œdèmes constatés au cours des traitements intensifs par l'hormone de synthèse. »

En ce qui concerne l'hypertension. L. Justin BESANÇON et E. DONZELOT (33) ont observé des poussées d'hypertension grave entraînant des accidents rapides de défaillance cardiaque. L. DE GENNES, D. MAHOUEAU et LAUDAT (36-37) n'ont constaté que des hypertensions bénignes et voient dans ces faits une action directe de l'hormone corticale sur la pression, tout à fait analogue à celle qu'on observe dans les tumeurs cortico-surrénales, puisque toujours accompagnées d'hypertension artérielle ».

A côté des œdèmes et de l'hypertension, Mme D... a présenté une inversion des stigmates humoraux de la Maladie d'Addison.

La natrémie s'est relevée de 2 gr. 47 à 4 gr. 38 - 4 gr. 65 (N = 3.60).

Le chlore globulaire de 1 gr. 95 a atteint 2 gr. 43.

Le chlore plasmatique est passé de 3 gr. 62 à 3 gr. 90.

Ces chiffres sont nettement supérieurs à la normale et témoignent de l'influence de la désoxycorticostérone sur le syndrome humoral.

Par ailleurs l'urée sanguine élevée avant le traitement humoral à 0 gr. 45, puis 1 gr. 05, s'est abaissée rapidement à un taux normal, et la glycémie de 0,82 parvint à 1 gr. 09 pour revenir à 0 gr. 77.⁸

Il faut ajouter que durant un certain temps, Mme D... a présenté une tendance à l'œdème malléolaire, surtout le soir et au moindre écart du régime déchloruré qui a été prescrit.

A l'heure actuelle, ses œdèmes ont presque disparu, le poids est à peine supérieur à celui constaté à son entrée dans le service.

B. — ECHANGES GAZEUX RESPIRATOIRES.

La mesure des échanges gazeux respiratoires a été effectuée à plusieurs reprises et les résultats obtenus en ont été relevés dans un tableau d'ensemble (tableau n° 2).

Il a été constaté :

1° Avant tout traitement et lors de la phase d'Insuffisance surrénale une diminution des échanges gazeux se traduisant par :

a) une diminution du métabolisme de base 33,5 au lieu de 36;

b) une diminution de la dépense de fond, 1.165 calories au lieu de 1.280;

c) surtout une diminution du quotient respiratoire,
$$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}^2}$$
c'est-à-dire du rapport — à 0,65 au lieu de 0,80, ren-

ETUDE DES VARIATIONS
du Métabolisme de base (M.B.); du Quotient-Respiratoire
(Q.R.); de la Dépense de Fond (D.R.)

Madame D..., âge 41 ans. Taille 1 m. 59

DATE	POIDS	RYTHME respiratoire		POULS		Ventilat. pulmon. Air c. t. (100 res.) en lit.-h.	Composition Air Expiré		QUOTIENT respir. Coef. cal. 4 %	ECART	M.B.	ECART %	DEPENSE de fond	ECART
		Avant	Après	Avant	Après		O ² %	Co ² %						
15-4-42	47.200 1 m ² 45	19	16	104	104	357	19.9	2	0.63	abaissé	33,5	— 7	1165	abaissé
1-5-42	53.500 1 m ² 52	16	18	84	84	385	20,2	2,4	0,79	N	35	légér. abais.	1275	N
6-6-42	49.700 1 m ² 47	16	16	92	92	369	20,25	2,7	0,81	N	36,5	N	1285	N
6 10-42	50.500 1 m ² 49	14	16	80	84	321	20,1	3,25	0,78	légér. abaissé	40,5	+ 12	1440	augment.
20-1-43	50 1 m ² 48	14	14	76	76	294	16,9	3,6	0,87	augmenté	36	N	1280	N

seignant sur la qualité des combustions et témoignant ainsi d'une utilisation défectueuse des glucides.

Cette baisse du quotient respiratoire ne s'étant pas accompagnée d'une baisse parallèle de la glycémie il est à présumer qu'elle traduit un trouble dans l'utilisation tissulaire des glucides.

2° Ultérieurement, le traitement hormonal étant institué,

a) le métabolisme de base est redevenu normal : 35-36,5, s'est même élevé passagèrement au-dessus de la normale (en octobre, 40,5);

b) la dépense de fond de 1.165 est passée à 1.275-1.285, chiffres normaux pour atteindre en octobre 1.440, chiffre nettement au-dessus de la normale;

c) le quotient respiratoire a repris une valeur normale 0,79-0,81 et même légèrement supérieure (en janvier 1943 : 0,87).

Ces constatations permettent donc d'envisager que le cortex surrénal joue un rôle très important dans la régulation des combustions internes. Il y a tout lieu de penser que c'est par l'intermédiaire du glutathion, sous sa forme réduite, que ce rôle peut s'exercer.

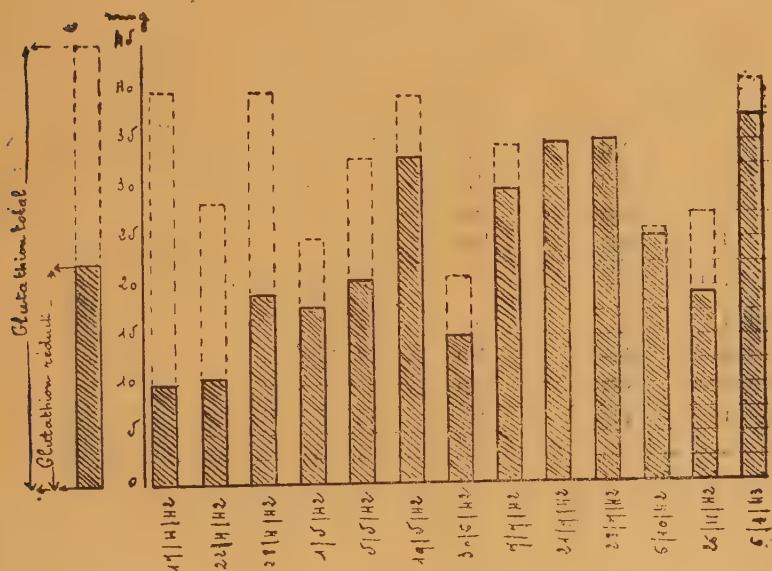
C. — VARIATIONS DU GLUTATHION SANGUIN.

Les dosages du glutathion, résumés dans le tableau n° III, ont été opérés suivant la méthode que L. BINET et G. WELLER ont précisée. Basée sur l'isolement du glutathion à partir des extraits trichloracétiques cette méthode a fait l'objet de plusieurs communications (17, 18, 19, 20, 66) en 1934 et 1935 et, après modifications, a été fixée par ces auteurs dans leur mémoire présenté le 21 décembre 1937 à la Société de Chimie Biologique (23).

Grâce à cette technique il est possible d'obtenir des renseignements précis tant sur le taux du glutathion réduit que sur celui du glutathion oxydé. Les chiffres trouvés, avec elle, dans le sang total, chez l'homme normal, sont :

17,5 mmg pour le glutathion réduit,

23 mmg pour le glutathion total pour 100 grammes de sang.



Graphique des Variations du Glutathion Réduit
(en milligr. pour 100)

En reprenant les résultats obtenus par les dosages du glutathion qui ont été effectués chez Mme D..., on constate que, lors de la phase d'insuffisance surrénale, avant tout traitement :

Le glutathion réduit était à 9,99 mmg pour 100, tra-

GLUTATHION

Variations dans le sang du Glutathion réduit
et du Glutathion total en mmg pour 100.

	Glutathion réduit N. 17,5	Glutathion total N. 23	Globules Rouges	Glutathion total Globules rouges
17 avril	9,99	39,90	4.395.000	0,81
22 avril	11,03	28,63	4.250.000	0,67
28 avril	18,73	42,44	4.210.000	1
1 ^{er} mai	17,8	24,56	4.050.000	0,606
5 mai	21,18	33	3.190.000	0,84
19 mai	33,15	39,13	3.880.000	1
30 juin	15,55	21,7	4.300.000	0,50
9 juillet	29,93	34,12	3.990.000	0,86
21 juillet	34,53	34,53	3.880.000	0,889
Implantation				
28 juillet	35	35	4.080.000	0,85
6 octobre	25,14	25,93	3.710.000	0,69
26 novembre	18,90	27,01		
6 janvier	37,57	41,75	4.550.000	1,09

duisant un véritable effondrement (Glutathion total à 39,90).

Sous l'influence du traitement, par injections, son taux s'est relevé progressivement et, le 28 juillet, après implantation sous-cutanée d'acétate de désoxycorticostérone, le glutathion réduit, fait remarquable, atteignait 35 mmg, le glutathion oxydé ayant disparu.

En octobre, 2 mois 1/2 après, le glutathion réduit représentait encore la quasi-totalité du glutathion sanguin, son taux étant de 25,14 pour 25,93 de glutathion total.

Par la suite les chiffres de glutathion réduit et de glu-

tathion total se sont maintenus, sauf un taux aberrant de glutathion réduit, constaté le 11 novembre 1942, et qui ne semble pas devoir être retenu, Mme D... n'ayant présenté aucun signe clinique ou autre justifiant cette baisse anormale qui ne s'est pas retrouvée lors d'un nouveau dosage effectué quelques jours plus tard.

Cette étude de la glutathionémie chez Mme D... est à rapprocher d'un certain nombre de faits antérieurement publiés.

En 1932 à Lille (9), en 1935 à Rosario (10), L. BINET signalait un abaissement du glutathion réduit dans le sang de plusieurs addisonniens. Par la suite ce fait était confirmé dans la thèse de J. H. AMADO (6). Dès ce moment, L. BINET soulignait l'intérêt que présentait cette constatation, dans le sens « d'un apport à la notion d'une interaction des glandes surrénales dans le métabolisme du glutathion ».

En 1938, L. BINET et G. WELLER (23), ayant perfectionné leur méthode de dosage, pouvaient communiquer les résultats suivants portant sur des sujets atteints de Maladie d'Addison.

Sujet	Glutathion réduit	Glutathion total
—	—	—
1	3,6	34,5
2	8,5	20,4
3	12,4	19
4	12,0	33,7

et faisaient ressortir que « si le taux du glutathion réduit est abaissé, le taux du glutathion oxydé est considérablement élevé dans le sang des addisonniens ».

Les auteurs mentionnaient que soumis à des injections de cortine le n° 1 voyait son chiffre de glutathion réduit s'élever à 46,8 pour un chiffre de glutathion total

de 46,8, alors que le sujet n° 3 présentait les chiffres de 35,1 et 37,8, et en concluait à « l'existence, au cours de la maladie d'Addison, d'une perturbation du métabolisme du glutathion ». Un travail de Jacques DECOURT et Ch.-O. GUILLAUMIN (32) confirme ces données. (*Presse Médicale*. Etude humorale de 8 cas de Maladie d'Addison. 17 juin 1941, p. 657, n° 52.)

L'étude du cas de Mme D... montre donc :

1° Que le relèvement dans le sang du taux du glutathion réduit coïncide avec l'établissement d'un traitement par l'acétate de désoxycorticostérone.

2° Qu'une amélioration de l'état général coïncide avec le relèvement dans le sang du taux du glutathion réduit.

3° Qu'il y a parallélisme entre le retour à la normale des échanges gazeux respiratoires et le relèvement dans le sang du taux du glutathion réduit.

4° Qu'un taux de glutathion réduit égal au glutathion total est constaté au cours d'un syndrome d'hypercortinémie.

Un lien commun réunit ces quatre faits : *le taux de glutathion réduit*.

Il semble donc nécessaire de procéder à une étude des faits bien établis concernant ce corps sous sa forme réduite afin d'en tirer des conclusions utiles s'il est possible. Cette étude portera donc sur :

- a) La nature du glutathion;
- b) Sa caractérisation, sa localisation;
- c) Son origine;
- d) Son rôle physiologique;
- e) Les rapports entre les capsules surrénales et le glutathion.

A. — GLUTATHION.

Le mérite de la connaissance du glutathion revient à F. G. HOPKINS (42, 43, 44) qui, en 1921, donna ce nom à un composé sulhydrylé, dont il reconnut, en 1929, qu'il était un tripeptide constitué par une molécule de cystéine liée à une molécule d'acide glutamique et à une molécule de glycine (glycocolle). Désigné, par abréviation, par la formule G SH, ce corps possède une fonction SH caractérisée par une mobilité exceptionnelle de l'hydrogène, ce qui lui permet de passer de l'état réduit à l'état oxydé et inversement.

L'hydrogène du groupement SH se détache sous l'action des oxydants les moins énergiques et après son départ les restes de deux molécules de glutathion s'unissent suivant le schéma



ou X = un oxydant quelconque.

Le composé G-SH (correspondant à la cystéine) est désigné par le terme de glutathion réduit (thiol).

Le composé GS-SG (correspondant à la cystine) est désigné par le terme de glutathion oxydé (disulfure).

A priori le glutathion réduit peut céder, in vivo, son hydrogène à un oxydant biologique quelconque; dans ce cas il jouera le rôle d'un donneur d'hydrogène en s'oxydant et le glutathion oxydé peut fixer l'hydrogène aux dépens d'un réducteur biologique approprié, jouant ainsi le rôle d'un accepteur d'hydrogène en se réduisant.

A. — CARACTÉRISATION DU GLUTATHION - SA LOCALISATION.

C. F. KRUKENBERG (48) a le premier signalé dans le foie et les muscles du Homard l'existence « d'une sub-

stance indéterminée donnant une coloration pourpre par addition de nitroprussiate de soude, ensuite de potasse ou d'ammoniaque ».

Cette substance a été isolée par la suite par F. G. HOPKINS (42) qui, ainsi qu'il a été déjà dit, lui donna le nom de glutathion et en établit la constitution.

Depuis, A. GIROUD et H. BULLIARD (39) ont mis au point une méthode de détection des substances à fonction sulphydride dans les tissus, basée sur les travaux de L. BINET et A. GIROUD (15), à savoir : la coloration de ces tissus après traitement par le nitroprussiate de soude. L. BINET et A. GIROUD avaient constaté qu'une surrénale fraîche ainsi traitée montre une forte coloration rouge au niveau du cortex, alors que la portion médullaire est simplement teintée de rose (L. BINET et A. GIROUD).

L. BINET (12) et G. WELLER par leur méthode de dosage ont constaté qu'il existait, dans la surrénale, 117 mmg. de glutathion pour 100 grammes de tissu frais, chiffre inférieur à celui de 134 mmgr. trouvé pour le foie, mais supérieur à celui des autres organes.

Les mêmes auteurs (20) (22), en 1935, étudiant la teneur du sang du chien en glutathion réduit et total au niveau des différents tissus, ont été amenés à considérer que le foie est le principal organe de la régulation du taux de la glutathionémie, tantôt prélevant, tantôt déversant dans le sang des quantités appréciables de glutathion.

De nombreux travaux effectués il résulte que chez les mammifères le glutathion est présent dans tous les tissus. Par contre il est absent dans les cellules mortes et dans les humeurs (il n'y a pas de glutathion dans les substances conjonctive et cartilagineuse, dans le corps vitré, dans la couche cornée du derme, ni dans le plasma sanguin, ni dans le liquide céphalo-rachidien, ni dans l'humeur aqueuse, le lait, la bile ou l'urine nor-

male, ni dans les liquides pleuraux, d'ascite, d'œdème ou d'hydrothorax).

En somme le glutathion est strictement lié à la vie active et ne se trouve que dans l'enceinte même de la cellule.

On a des raisons de croire qu'il est lié à certaines parties de la cellule. Le noyau paraît être dépourvu de glutathion qui, pour GIROUD (38), est propre au protoplasma non figuré, alors que, pour JOYET et LAVERGNE (46), son support est constitué par le chondriome et le nucléole.

L. BINET et G. WELLER ont constaté que :

1° La variation individuelle du taux de glutathion total ne dépasse pas généralement plus ou moins 15 % ;

2° Les variations du taux du glutathion réduit oscillent dans des limites beaucoup plus larges ;

3° La caractéristique et la constance du taux du glutathion total au niveau de chaque tissu permet de le rapprocher des vraies constantes cellulaires et de leur attribuer un rôle essentiel dans la vie de la cellule.

C. — ORIGINE DU GLUTATHION.

La question s'est posée de savoir si les animaux ne puisent pas leur glutathion tout préparé dans leurs aliments.

L. BINET et G. WELLER (19), en 1935, ont montré que le fait d'un jeûne prolongé ne modifie pas sensiblement le taux de glutathion des organes des animaux.

SCHELING (58), en 1932, pour le sang des chiens, L. BINET et G. WELLER, en 1938, pour les organes du cobaye, ont montré qu'un apport direct de glutathion, soit par voie buccale, soit par injections intra-veineuses, n'apportait pratiquement aucune modification à la teneur en glutathion réduit des organes étudiés.

La voie exogène peut donc difficilement être retenue.

Par contre ARNOLD, puis HARRIS ont précisé le fait que la digestion pepsique du blanc d'œuf fournit une réaction au nitroprussiate passant de plus en plus dans les extraits déprotéinés au fur et à mesure de l'action du ferment. L. BINET et G. WELLER ont observé des faits analogues avec une digestion prolongée de sérum sanguin.

Ceci permet, surtout depuis la connaissance de l'existence d'un amino acide : la méthionine, contenant du soufre à l'état natif, d'envisager le glutathion comme provenant de la dislocation d'une molécule protéique et d'admettre son origine endogène.

D. — ROLE PHYSIOLOGIQUE DU GLUTATION.

a) *Glucides.*

E. AUHAUGEN et C. NEUBERG (5), au cours d'études sur la fermentation alcoolique, ont montré qu'en présence de *glutathion réduit* la levure dédouble l'acide hexosediphosphorique et le glucose avec une production environ double d'acide lactique et sans formation de méthylglyoxal.

E. ABDERHALDEN et E. WERTHEIMER (1) ont remarqué que les troubles du métabolisme général et surtout ceux du métabolisme des glucides, consécutifs à la carence en vitamine B, s'accompagnent aussi de *modifications du taux du glutathion réduit* qui est abaissé.

ITTER, ORENT et MAC COLLUM (45) rapportent que l'administration de glutathion aux rats carencés maintient leur poids bien après la chute de poids des témoins.

J. HIRANO (41) signale les effets très favorables de l'administration du glutathion sur les troubles polynévritiques des pigeons nourris au riz poli.

b) *Lipides.*

HOPKINS (42) a démontré qu'en présence du *glutathion réduit* (le glutathion oxydé reste sans effet) et à pH neutre ou légèrement alcalin, les lipides non saturés subissent une oxydation marquée.

N. MELDRUN et M. DIXEN (52) ont confirmé ces constatations.

c) *Protéines.*

Ces mêmes auteurs ont précisé le rôle joué par le glutathion vis-à-vis des protéines possédant le groupement —SH et non oxydables à l'air. Dans ce cas, le glutathion se conduit comme accepteur d'hydrogène (oxydant) vis-à-vis des protéines et comme donneur d'hydrogène (réducteur) envers l'oxygène.

d) *Ferments.*

Le glutathion réduit joue le rôle d'activateur et de réactivateur à l'égard de certains ferments, ainsi qu'il ressort des travaux de :

PURR et BALLS (53) sur la papaine et la cathepsine animale;

WALDSCHMIDT, LEITZ et PURR (53) pour la cathepsine du rein et du foie;

PURR et WEILL (54) pour l'arginase : mais en présence de sels de Fe⁺⁺ seulement;

PERZWEIG, SUMMER et POLLAND, etc., pour l'uréase;

LOHMANN (51) pour la glyoxalase dont la propriété est de scinder le méthylglyoxal et le phénylglyoxal jusqu'à l'acide lactique.

Il en résulte que le glutathion intervient dans la régulation du pouvoir oxydo réducteur de la cellule et qu'il participe au maintien du potentiel d'oxydo-réduction intracellulaire (L. BINET) (2).

e) *Acide cyanhydrique.*

Le glutathion supprime la nocivité d'une solution de cyanure alcalin quand on mélange les deux substances extemporanément. De plus l'injection d'une solution de glutathion à un cobaye en pleine crise mortelle d'intoxication cyanhydrique lui permet de se rétablir complètement au bout de quelques minutes, faits observés par VÖEGLIN, JOHNSON et DYER (64) et par Mlle RÉGNIER (55).

On conçoit l'importance du rôle joué par le glutathion quand on sait que l'intoxication cyanhydrique se traduit par un arrêt de la respiration tissulaire.

f) *Contraction musculaire.*

Etudiant la participation du glutathion aux processus chimiques au cours de la contraction musculaire, A. BLANCHETIÈRE, L. BINET et MELON (28) ont montré que la teneur en *glutathion réduit*, chez le lapin, n'est pas identique pour les divers muscles. Ce fait a été confirmé par WACHHOLDER et QUESNEL (65), qui pensent y trouver une relation directe entre la richesse en glutathion des différents muscles au repos et l'importance du travail mécanique dévolu à chacun.

A. BLANCHETIÈRE et L. BINET ont noté une chute du glutathion réduit dans les muscles de la cuisse du chien après une tétanisation faradique. Reprenant la question, L. BINET et G. WELLER (18) ont observé que la chute du taux du glutathion réduit, chez le chien, après tétanisation du muscle pendant 5 minutes, atteint jusqu'à 45 % du taux initial.

Enfin BARRENSCHEEN et BENESCHOWSKY (7), dans leurs expériences ont montré que dans le gastrônémien de la grenouille l'accumulation du méthylglyoxal est accompagné d'une chute du glutathion réduit.

E. — RAPPORTS ENTRE LES CAPSULES SURRÉNALES ET LE
GLUTATHION.

L. BINET (11), L. BINET et A. ARNAUDET (12), L. BINET et BLANCHETIÈRE (13), L. BINET et A. GIROUD (15), L. BINET, A. BLANCHETIÈRE et A. ARNAUDET (14), L. BINET et G. WELLER (16, 17, 18, 20, 23), dans une série de travaux poursuivis de 1926 à 1936, ont cru pouvoir souligner les points suivants mettant en évidence les relations existant entre la physiologie des glandes surrénales à la formation de glutathion.

1° La glande surrénale est chez le chien l'organe le plus riche en glutathion (à l'exception du foie, qui ne semble lui jouer qu'un rôle de régulateur).

2° La cortico-surrénale en est particulièrement chargée.

3° Le taux de glutathion dans les glandes surrénales peut subir de grosses variations au cours de certains états : c'est ainsi qu'il s'élève au cours de la gravidité et s'abaisse sous l'influence de l'ovariectomie.

4° Le sang veineux surrénal a un taux élevé de glutathion.

5° La glande surrénale, enfin, semble capable, en perfusion, d'assurer la synthèse de cette substance : cette perfusion réalisée chez le chien avec du sang citraté additionné de cystéine et d'acide glutamique amène une augmentation nette du *glutathion réduit* dans le liquide de perfusion et dans le tissu de la glande artificiellement irriguée par rapport à la glande témoin.

WINTER, REISS et VALDECAZAS (67), ZUNZ et WESSELVOSKY (68), L. BINET et G. WELLER (24), L. DE GENNES, D. MAHOUDEAU et M. LAUDAT (36, 37) ont montré que l'injection d'extrait cortico-surrénal ou d'acétate de désoxy-corticostérone provoquaient une élévation du taux du glutathion sanguin, particulièrement sous sa forme réduite.

CONCLUSIONS

De l'exposé qui précède, et compte tenu du fait que la transformation des aliments en l'état propre à leur utilisation par l'organisme est sous la dépendance de phénomènes d'oxydo-réduction, il semble possible de retenir comme acquis que :

1° Parmi les corps oxydo-réducteurs dont les propriétés sont bien établies comme tels est le glutathion.

2° La présence du glutathion dans tous les tissus est en faveur du rôle actif de ce corps dans les phénomènes qui conditionnent la vie de la cellule et par suite de l'organisme.

3° Le rôle que le glutathion est appelé à jouer en tant qu'oxydo-réducteur nécessite qu'il existe sous sa forme réduite qui en fait un donneur d'hydrogène.

4° L'étude expérimentale montre que les capsules surrénales jouent un rôle très important dans la formation du glutathion (sous sa forme réduite).

5° L'étude expérimentale et les résultats cliniques confirment que les glandes surrénales doivent agir par l'intermédiaire d'une hormone, dont la désoxycorticostérone, corps synthétique, paraît posséder les propriétés.

6° Un des résultats les plus marquants obtenus par l'action de la désoxycorticostérone est le relèvement du taux du glutathion réduit.

De cet ensemble de constatations il semble possible de conclure que :

La recherche du taux dans le sang du glutathion paraît bien devoir constituer un des meilleurs éléments de l'étude du chimisme humoral de la Maladie d'Addison.

Vu,

Le Doyen :

BAUDOUIN

Vu,

Le Président de Thèse :

BINET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GILBERT GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABDERHALDEN (E.) et WERTHEIMER (E.). — Weitere Studien über den Wegen der im Stadium des Alimentaren Dystrophobie bei Tauben nach ausschliesslicher Fütterung mit geschliffenem Reis auftretenden Störung der Zellatmung. (Pfl. Arch. 1923, 198, p. 169.)
2. — Studien über Autoxydation III. (Ibid 1923, 198, p. 414.)
3. — Weitere Studien über Autoxydation IV. (Ibid 1923, 199, p. 336.)
4. AUHAUGEN (E.) et NEUBERG (C.). — Über Umschaltung der Alkoholischen Zuckerspaltung durch Hefe im Milchsäuregärung. (Bioch. Zeit. 1933, 264, p. 452.)
5. AUHAUGEN (E.) et AUHAUGEN (T.). — Ibid. Bioch. Zt. 1934, 268, p. 247.)
6. AMADO (J.-H.). — Thèse Médecine Paris, 1936.
7. BARRENSCHEEN (H.) et BENESCHOVSKY (H.). — Die Rolle der Sulphydrilverbindungen im Kohlenhydrat Abbau. Bioch. Zt. 1932, 255, p. 452.)
8. BILLMANN et GRATHWOHL. — Sur l'action de l'implantation sous-cutanée de comprimés d'acétate de désoxycorticostérone cristallisée chez les chiens sans capsules surénales. (Klin. Woch. 1940, pp. 1.033-1.040.)
9. BINET (L.). — VI^e Réunion de l'Association des Physiologistes de Langue Française (Lille, 11-14 mai 1932).
10. — V^e Congreso Nacional de Medicina. Rosario 1935. T. III, p. 274.

11. — Glandes surrénales et composés sulhydrylés. (VII^e Réunion de l'Association des Physiologistes de Langue Française. Liège 1933, p. 299.)
12. — Capsules surrénales et Glutathion. (Six conférences de Physiologie. Masson et Cie, 1935, pp. 27-31.)
13. BINET (L.) et BLANCHETIÈRE (A.). — Teneur du glutathion de quelques glandes du chien. (C. R. Soc. Biol. T. XCV, 1926, p. 621.)
14. BINET (L.), BLANCHETIÈRE (A.) et ARNAUDET (A.). — Synthèse du glutathion dans la glande surrénale. (C. R. Soc. Biol. T. CIV, 1930, p. 56.)
15. BINET (L.) et GIROUD (A.). — Glandes surrénales et Glutathion. (C. R. Soc. Biol. T. XCVIII, 1928, p. 434.)
16. BINET (L.) et WELLER (G.). — Sur la physiologie des capsules surrénales. (Paris-Médical, 1^{er} juillet 1933, p. 31.)
17. — Le dosage du glutathion réduit dans les tissus. (Bull. Soc. Chim. Biol. 1934, 16, p. 1.284.)
18. — Le taux du glutathion réduit dans le muscle après contraction. (C. R. Soc. Biol. 1934, 116, p. 1.239.)
19. — L'influence de l'inanition sur le taux du glutathion dans les tissus. Le rôle du foie dans le métabolisme du glutathion. (C. R. Soc. Biol. 1935, 119, pp. 939-941.)
20. — Glutathion total des tissus, méthode de dosage, répartition chez les animaux normaux. (Bull. Soc. Ch. Biol. 1936, 18, p. 358.)
21. — Le glutathion. (Hermann et Cie, édit., 1937.)
22. — Foie et Glutathion. (C. R. Ac. Sc., 1935, 201, p. 992.)
23. — Quelques addendas à notre méthode de microdosage du glutathion dans les tissus. (Bull. Soc. Ch. Biol., 1938. T. XX, n^o 1, p. 123.)
24. — L'exagération du taux du glutathion oxydé dans le sang des addisoniens. (C. R. Soc. Biol., 1938. T. II, pp. 336-337.)
25. BLANCHETIÈRE (A.), BINET (L.) et ARNAUDET (A.). — Le glu-

- tathion du tissu surrénal au cours de la gravidité. (C. R. Soc. Biol., T. CIV, 1930, p. 163.)
26. — Capsules surrénales et glutathion. (Journées de Physiologie et de Pathologie générale. T. XXVIII, 1930, p. 816.)
27. BLANCHETIÈRE (A.), BINET (L.) et MELON (L.). — Sur les relations entre la contraction et la teneur en glutathion réduit du muscle. (C. R. Soc. Biol., 1927, 971, p. 535.)
28. BARIETY (M.), HANAUT (A.), LÈGER, BRICAIRE (H.) et GOUGEROT (L.). — Maladie d'Addison traitée par l'implantation sous-cutanée de comprimés de désoxycorticostérone. (Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, n° 32-33, 12 déc. 1941, p. 848.)
29. BROWN-SÉQUARD. — Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. (Arch. Gén. de Médecine, 1856.)
30. CACHERA (A.) et BARBIER (P.). — Les mouvements de l'eau dans la maladie d'Addison et au cours de son traitement hormonal. (Paris-Médical, 1941, 31, p. 66.)
31. CACHERA (R.). — La répartition et les migrations de l'eau dans l'organisme. (Presse Médicale, n° 20-21, 4-7 mars 1942.)
32. DECOURT (J.) et GUILLAUMIN (Ch.-O.). — Etude humorale de huit cas de Maladie d'Addison. (Presse Médicale, n° 52, 17 juin 1941.)
33. DONZELOT (E.), JUSTIN-BESANÇON (L.), CACHERA (R.) et BARBIER (P.). — Effets chimiques et biologiques de l'acétate de désoxycorticostérone dans un cas de Maladie d'Addison. (Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, n°s 17-18, 6 juin 1941, p. 492.)
34. FERREBEE (J. W.), RAGAN (Ch.), ATCHLEY (D. W.), LOEB (R. F.). Deoxycorticosterone esters. Certain effects in the treatment of Addison's disease. (J. A. M. A. 113, n° 19, 4 novembre 1939, pp. 1.725-1.731.)
35. — A comparison of certain effects of desoxycorti-

- costerone and cortical Extract in a Patient with Addison's disease. (Endocrinology 27, 360, sept. 1940.)
36. GENNES (L. DE), MAHOUEAU (D.) et LAUDAT (M.). — Maladie d'Addison traitée par la greffe sous-cutanée d'hormone de synthèse. Des avantages et des dangers de la méthode. (Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, n° 5-6, 13 février 1941, p. 66.)
37. — Le traitement de la Maladie d'Addison par la Cortine de synthèse. (Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séances plénières des 7 et 8 nov. 1941.)
38. GIROUD (A.). — Les substances à fonction sulfhydryle du protoplasma. (Protopl. 1931, 12, p. 23).
39. GIROUD (A.) et BULLIARD (H.). — Réaction des substances à fonction sulfhydryle. Méthode de mise en évidence dans les tissus. (Protopl. T. XIX, 1933, p. 381.)
40. HENI (F.). — Traitement de la Maladie d'Addison par l'implantation sous-cutanée d'acétate de désoxycorticotérone cristallisée. (Klein. Woche n° 6, 8 février 1941, pp. 145-146.)
41. HIRANO (J.). — Influence of the glutathione in the polyneuritis of the pigeons fed with polished rice. (Orient. Journ. Dis. Infant. 1935, 17, p. 8.)
42. HOPKINS (F. G.). — On an autoxidisable constituent of the cellule. (Bioch. Journ. 1921, 15, p. 286.)
43. — Glutathione, its influence on the oxidation of fats and proteines. (Bioch. Journ. 1925, 19, p. 787.)
44. — On glutathion, a reinvestigation. (Journ. Biol. Chem. 1929, 84, p. 269.)
45. ITTER (S.), ORENT (E.) et MAC COLLUM (E.). — The possible role of the sulfhydryl group in vitamine B₂ deficiency. (Journ. Biol. Chem. 1935, 108, p. 585.)
46. JOYET-LAVERGNE (Ph.). — Sur les rapports entre le nucléole, le chondriome et le Glutathion. (C. R. Soc. Biol. 1928, 98, p. 627.)

47. KENDALL, MASON et MYERS. — J. Biol. Chem., 116-227, 1936.
48. KRUKENBERG (C. F. W.). (Am. Mus. Hist. Nat., Marseille Zool. 1888, 3, p. 3.)
49. LAMBERT (M. P.). — Le traitement de la Maladie d'Addison par l'implantation sous-cutanée de comprimés d'Hormone Synthétique. (Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique. VI^e série. T. V, fasc. 2, 1940, p. 146.)
50. LOEPER (M.), SIGUIER (Fred.), BOULANGER (P.). — Résultats d'une implantation de désoxycorticostérone chez un addisonien. (C. R. Soc. Méd. Hôp. Paris, 30 juin 1942, p. 180.)
51. LOHMANN (K.). — Untersuchungen über die Vergiftung von Froschmuskelextrakt mit Monojodacetat. (Bioch. Zt 1931, 236, p. 444.)
52. MELDRUM (N.), DIXON (M.). — The properties of pure glutathion. (Bioch. Journ. 1930, 24, p. 472.)
53. PURR (A.). — Studies on the reversible inactivation of papain and cathepsin. (Bioch. Journ. 1935, 29, p. 5.)
54. PURR (A.) et WEILL (L.). — The relation of intermediary Metabolic Products to Arginase Inactivation. (Bioch. Journ. 1934, 28, p. 740.)
55. RÉGNIER (M.). — Contribution à l'étude du Glutathion. (Thèse Faculté Pharmacie Paris, 1934.)
56. REICHSTEIN (T.). — Helv. chem. Acta 1936, T. 19, p. 29.
57. — Chemie des Cortins und Seiner Begleistoﬀ Ergebniss d. Vitamin und Horm. (Worschr. 1938, pp. 1.136-1.370.)
58. SCHELING. — A study of the blood glutathione. (Journ. Biol. Chem. 1932, 96, p. 17.)
— Study on the metabolism of glutathione. (Am. Journ. Physiol. 1932, 102, p. 714.)
59. STEIGER (Marg.) et REICHSTEIN (T.). — Partial synthesis of cristallised compound, with biological activity of adrenal cortical hormon. (Nature, London, 29 mai 1937, 139, pp. 925-926.)

60. SWINGLE (W. W.) et PEIFFNER (J. J.). — Cortical hormon of adr. gr. (Procced Soc. exp. Biol. chem. T. 106, p. 639-1934.)
61. STEPHAN (Yves). — Thèse Paris 1942. Arnette Edit. L'implantation sous-cutanée de la cortine de Synthèse dans le traitement de la Maladie d'Addison.
62. THORN (G. W.), ENGELL (L. L.) et EISENBERG (H.). — Treatment of adrenal insuffis. by means of sub cutaneous implants of pellets of desoxycorticosterone acetate. (Bull. John Hopkins 64, pp. 155-165, 1939.)
- 63 THORN (G. W.) et FIORO (W. M.). — Thérapeutique par l'acétate de désoxycorticostérone dans la Maladie d'Addison. (J. A. M. A. 114, n° 26, 25 juin 1940, pp. 2517-2526.)
64. VOETGLIN (C.), JOHNSON (J.) et DYER (H.). — Biological signifi-
fiance of cystine and glutathione on the mechanism of cyanide action. (Journ. Pharm. & exp. Therap. 1926, 27, p. 467.)
65. WACHOLDER (K.) et QUESNEL (W.). — Glutathioegehalt und Leistungsfahigkeit der Muskeln. (Pflüg. Arch. 1934, 235, p. 70.)
66. WEILER (G.). — (Ann. des Ferments, 1935, 1, p. 108.)
67. WINTER (K.), REISS (M.) et VALDECASAS (J. de). — Studien über die Funktionen der Niebenerentinde. VII Niebenerentinde und Glutathion. (Endokrin. 1932, 11, p. 171.)
68. ZUNZ (E.) et WESSELOVSKY (O.). — Influence de l'Adrénaline et de la Cortine sur la teneur du sang en Glutathion sous sa forme réduite et sa forme oxydée. (C. R. Soc. Biol. 1936, 123, p. 114.)